

Differentialdiagnose zwischen Urticaria und Urticaria pigmentosa.

Günter Lang

1963

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
Frankfurt am Main

Direktor : Professor Dr. F. Herrmann

DIFFERENTIALDIAGNOSE ZWISCHEN URTICARIA UND URTICARIA
PIGMENTOSA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Günter Lang
aus Frankfurt am Main

1963

Dekan : Prof. Dr. W. Krücke
Referent : Prof. Dr. G.K. Steigleder
Korreferent : Prof. Dr. W. Rotter
Mündliche Prüfung : 13. September 1963



- A. Zweck der Arbeit.
- B. Das Gewebebild der Urticaria unter Berücksichtigung der
Literatur bis 1922.
- C. Das Gewebebild der Urticaria pigmentosa.
- D. Die Variabilität der Mastzelle.
- E. Ein besonderer Fall von Kälteurticaria aus der
Universitäts-Hautklinik Frankfurt.
- F. Das Gewebebild von 4 Urticaria-Fällen aus der
Universitäts-Hautklinik Frankfurt.
- G. Zusammenfassung.
- H. Literaturverzeichnis.

Herrn Professor Dr. G. K. Steigleder möchte
ich für die Überlassung des Themas, für die wertvollen
Ratschläge und die Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit herzlich danken.

A. Zweck der Arbeit.

Die vorliegende Arbeit dient der Klärung des Gewebebildes der Urticaria. Es gelangte ein besonderer Fall von Kälteurticaria zur Untersuchung, der sich in die normale Systematik nicht einordnen ließ. Es wurde zur Klärung dieser Frage die gesamte Literatur bis zum Jahre 1922 zurückverfolgt. Hierbei konnte kein ähnlicher Fall und auch kein Hinweis, daß ein solcher jemals beschrieben wurde, gefunden werden. In der Arbeit wird nun dieser Sonderfall dem bekannten Gewebebild der Urticaria und dem der Urticaria pigmentosa gegenübergestellt und eine Einordnung versucht. Es wurde das Gewebebild von 4 weiteren Urticaria-Fällen zu vergleichenden Untersuchungen herangezogen. In einem weiteren Kapitel wird auf die Variabilität der Mastzelle und die sich daraus ergebende Bedeutung für die Urticaria und die Urticaria pigmentosa hingewiesen.

B. Das Gewebebild der Urticaria unter Berücksichtigung der Literatur bis 1922.

Im Gegensatz zum bunten klinischen Bild der Urticaria und der Mannigfaltigkeit der Ätiologie ist das anatomische Aussehen eintönig und der histologische Befund immer gleich. Der Papillarkörper und die oberste Coriumschicht stellen den Hauptsitz der Veränderungen dar. Unterschiede im histologischen Bild sollen nach Török vorwiegend auf dem verschiedenen Zeitpunkt der Entnahme beruhen. So fand P.G. Unna sofort nach Entstehen der Urticariaquaddel eine starke Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße und der Lymphspalten der unteren und mittleren Cutis. Sie erreichte ihren Höhepunkt an der unteren Cutisgrenze, war noch sehr deutlich um die aufsteigenden Gefäßäste in der Mitte und verlor sich allmählich gegen den Papillarkörper hin. Eine Zellauswanderung konnte P.G. Unna in diesem Stadium noch nicht feststellen.

In 5 Minuten alten Urticariaquaddeln fand Török zwar gering entwickelte, aber bereits in jedem Fall sicher nachweisbare Zellauswanderungen. Diese bestanden aus Lymphocyten. Sie waren nicht gleichmäßig verteilt. In manchen Papillen fehlten sie völlig oder sie waren sehr gering, in anderen hin-

gegen, sowie an den Blutgefäßen des subpapillaren Netzes und an den Haar-follikeln waren sie besonders deutlich. Daneben fand Török noch Erweiterung der subpapillaren Blutgefäße und ein Ödem, das besonders die Papillarschicht betraf. Hier war bereits eine Verschiebung des Reaktionszentrums in Richtung des Papillarkörpers festzustellen.

Am ausgesprochensten sind die Veränderungen an Quaddeln von etwa einstündigem Bestand. Charakteristisch ist ein Ödem im Papillarkörper und in der obersten Coriumschicht. Es ist ein eiweißreiches Exsudat. Refraktometrische Untersuchungen des Blaseninhalts der Quaddeln ergaben eindeutig höhere Eiweißwerte als im Serum. E. Delbanco und K. Haack werten dies als Beweis für die entzündliche Natur des Exsudats. O. Gans bezeichnet die Urticaria-quaddel deshalb als die leichteste und flüchtigste Form der Entzündung. Das Exsudat führt im Zentrum der Urtica zu einer reversiblen Aufquellung des ödematös durchtränkten Bindegewebes. Die verquollenen Fibrillen sind durch die Flüssigkeit auseinandergedrängt. Dazwischen findet man größere und kleinere Lücken. Nach Bäumer ist das Ödem aber nicht nur ein interstitielles, sondern auch ein parenchymatöses. Er fand, daß die Bindegewebszellen selbst verdickt sind. Im Papillarkörperbereich sind die Gefäße weitgestellt und von lympho-histiocytären Infiltraten umgeben. Nach H. W. Spier reicht die Gefäßdilatation vom subepidermalen Arteriolenetz bis zu den Venolen. Er ist der Ansicht, daß sich die charakteristischen Veränderungen am venösen Kapillarschenkel und den Venolen abspielen. Er fand die Kapillarendothelkerne und das Grundhäutchen aufgequollen. Kapillaren und kleine Venen zeigen mehr oder weniger starke intra- und extravasale Leukocytenanschoppung. Werner fand bei einer Auszählung der Ansammlung einen Anteil der Eosinophilen von 10 % bei einer 10 Minuten alten Quaddel und 90 % bei einer 30 minütigen.

E. Rajka stellte in den Infiltraten lediglich einkernige Lymphocyten fest. F. Pinkus spricht sogar nur von Rundzelleninfiltraten um die Gefäße. A. Wolff fand im perivaskulären Bindegewebe Leukocyten und bei hämorrhagischen Formen auch Erythrocyten. Gilchrist wies 1908 bei der Urticaria factitia Eosinophile im Gewebe nach. Jadassohn und Rothe konnten seine Befunde nicht bestätigen, eine Tatsache, die Török durch die Annahme erklären möchte, daß Gilchrists Befunde an älteren, die Jadassohns und Rotheres an jüngeren Quaddeln erhoben wurden. Fr. Kogoj stellte in der Papillar-, Subpapillar und eventuell den anliegenden Schichten der Reticularis geringe perivaskuläre und perifollikuläre Zellansammlungen aus Lymphocyten, einigen Polynucleären, mehreren Eosinophilen und vereinzelt Mastzellen fest. Irvy

und Mitarbeiter fanden bei der durch intracutane Injektion von Pollenextrakt entstandenen Quaddel nach 5 Minuten leichtes Ödem und eine geringe Leukocytenansammlung in den Gefäßen. Schon nach 15 Minuten konnten sie weiße Blutzellen perivascular nachweisen; ein Viertel davon waren Eosinophile. P. G. Unna stellte bei der Urticaria factitia einen hyperplastischen "Gefäßbaum" fest mit vermehrt auftretenden spindelförmigen Bindegewebszellen, deren Plasma und Kerne voluminöser als normal waren. Auch die kollagene Zwischensubstanz in den Gefäßwänden fand er verdickt. Die Vergrößerung und Vermehrung der fixen Zellen erstreckte sich noch einige Zellbreiten seitwärts von den Gefäßen in die Cutis hinein, so daß man dort, wo man Kapillaren erwartete, eine Adventitia von ein bis zwei Zellen Breite vorfand. Innerhalb dieser verbreiterten Adventitia wies P. G. Unna Mastzellen "in ziemlich regelmäßigen Abständen" nach, die bei diesen akuten Prozessen gewöhnlich nur klein und von rundlicher Form seien. Einzelne innerhalb der Gefäße aufgefundene Mitosen vervollständigten das Bild. P. G. Unna bezeichnete diese Veränderungen der Gefäßwände als einen in allen seinen Teilen hyperplastischen Gefäßbaum der Haut. Er deutete diese Hyperplasie als ein Zeichen von Überernährung der Gefäßwände, die durch eine länger dauernde arterielle Hyperämie bedingt sei. Unna stellte bei der Untersuchung von seit Monaten ungereizten Hautstellen desselben Patienten ebenfalls diese Hyperplasie fest. Sie war dort allerdings weniger stark ausgeprägt, aber im Vergleich mit der Haut eines gesunden Menschen noch deutlich bemerkbar. P. G. Unna wollte in diesen abnormen Erscheinungen an den Gefäßen weniger die objektiven Zeichen der Disposition zur Urticaria factitia sehen als vielmehr die zurückgebliebenen Reste einer früheren, unbemerkt vorübergegangenen Reizung, deren Existenz man an der äußeren Decke nie ganz ausschließen könne. Im Gegensatz zu P. G. Unna konnte Nicolle keine Abweichungen von der Norm weder an den Gefäßen noch bei den fixen Bindegewebszellen finden. Hodora dagegen stellte bei der Urticaria factitia neben dem Ödem der Cutis Hyperplasie der Perithelien, Bindegewebszellenproliferation mit zahlreichen Mastzellen und mäßiger Lymphocytenauswanderung um die Gefäße, sowie Hypertrophie und Ödem der glatten Muskulatur fest. Abschließend kann somit festgestellt werden, daß ein Ödem im Papillarkörperbereich, dilatierte Gefäße mit peri- und intravasaler Ansammlung von leukocyitären und lympho-histiocyitären Zellen mit einem hohen Prozentsatz von Eosinophilen und eingestreuten Mastzellen das histologische Bild der Urticaria charakterisieren. Mitunter erstrecken sich diese Veränderungen bis ins Stratum reticulare; manchmal sieht man betonte Ansammlungen leukocyitärer wie auch lympho-hi-

stiocytärer Zellen an der Cutis-Subcutisgrenze (H. W. Spier).

Die Epidermis ist bei der Urticaria nur sekundär mitbeteiligt. Bei längerer Dauer dringt das zunächst im wesentlichen auf obere Cutis und Papillarkörper beschränkte Ödem in die interepithelialen Spalten ein. Es drängt diese auseinander, bildet Hohlräume und führt schließlich über eine Degeneration der Zellen und ihrer darauffolgenden Verflüssigung zur Bildung von kleinsten Bläschen. Einzelne Zellen und Zellgruppen färben sich hierbei schwächer und sind etwas gedunsen. Die Kerne wirken deformiert oder sind nicht mehr färbbar. An einzelnen Zellgruppen sind die Kerne vacuolisiert. Van Meiren und G. Achten haben dabei die in der Regel multilokuläre Bläschenbildung beschrieben. Fr. Kogoj fand gleichzeitig sub- und intraepidermale Blasenbildung. L. Török, E. Lehner und D. Kenedy sahen die Epidermis stellenweise von der Papillarschicht abgehoben und ihre Zellen an die Hornschicht gepreßt und abgeplattet. An anderen, insbesondere an den interpapillären Leisten, hatten sich erweiterte interepitheliale Lymphspalten miteinander zu Hohlräumen vereinigt, durch welche abgeplattete Epithelwände als Scheidewände zogen. Ein Teil der Zellen verflüssigte sich, so daß kleinste Bläschen entstanden, die nur von wenigen Epithelzellen umgeben waren, oder deren Wand stellenweise der Epithelzellen vollkommen bar war, so daß sie unmittelbar an die Papille grenzten. Von den verflüssigten Epithelien waren des öfteren nur einige Fäden übriggeblieben, die durch die Bläschen zogen. Durch Abhebung der gesamten Epidermis vom Papillarkörper kommt es gelegentlich nach O. Gans zur Entstehung größerer Blasen, zur Urticaria bullosa. Die makroskopisch sichtbaren Blasen sind nach Fr. Kogoj gewöhnlich Ausdruck subepidermaler Flüssigkeitsansammlung. Er stimmt in dieser Ansicht mit Winer, Dupont und Pierard, Dupont und Lefèvre überein. F. Pinkus fand in den Blasen Leukocyten; A. Wolff konnte sie bei Urticaria bullosa nur in den tieferen Epidermischichten nachweisen, die durch sie wie auseinandergedrängt erschienen. Alle anderen Autoren, wie O. Gans, M. Fleck, L. Török, E. Lehner und D. Kenedy, stellten keine Zellauswanderungen in die Epidermis fest.

C. Das Gewebebild der Urticaria pigmentosa.

Die oberste Coriumschicht und der Papillarkörper stellen den Hauptsitz der Veränderungen dar. Im Bereich des Papillarkörpers und des subpapillären Gefäßnetzes findet man ein Zellinfiltrat aus Mastzellen. Zwischen der Epidermis und dem Mastzelleninfiltrat ist in den meisten Fällen ein deutlicher zell-

freier Grenzstreifen zu sehen. Das Infiltrat kann mehr oder weniger dicht sein. Bei den knotig bis tumurös erscheinenden Herden haben wir ein sehr dichtes Infiltrat. Dieses nimmt zuweilen die gesamte Cutis bis in das subcutane Fettgewebe hinein ein. Durch die starke Raumverdrängung kommt es dabei zum Verstreichen des Papillarkörpers und zum Verschwinden des freien Grenzstreifens. In Fällen, in denen das Infiltrat weniger dicht ist, und in der Umgebung geringerer Infiltrate bemerkt man, daß sich Mastzellen in der Umgebung der Blutgefäße anhäufen. Man findet sie auch in größerer Menge entlang des Haarschafts, in den Haarpapillen, entlang der Schweißdrüsengänge und in der Umgebung der Schweißdrüsenknäuel. Die Mastzellen liegen also circumvasal. Sie bilden häufig streifenförmige Infiltratzüge. In stärker affizierten Herden mit einem sehr dichten Infiltrat, die häufiger bei den juvenilen Fällen zur Beobachtung gelangen, bildet es in der Mitte ein dichtes, unregelmäßig geformtes Zellkonglomerat. Die circumvasale Lagerung kann in solchen Fällen verwischt werden. In der Umgebung der starken Anhäufung erscheint es in Form schmalerer oder breiterer Zellzüge und Stränge, die öfters in senkrechter Richtung zur Oberfläche ziehen und miteinander zu einem eng- oder weitmaschigen Netz verbunden sein können. Auch gegen die Tiefe werden Ausläufer gesendet. Die gelegentlich erweiterten Gefäße werden von den Mastzellen wie mit Zellmänteln umschichtet. Raymond stellte fest, daß die Züge aus 2 bis 3 Reihen bestanden. L. Török fand, daß diese netzförmige Anordnung sehr stark an den Bau der Zellnävi erinnert. Das Infiltrat wird gelegentlich durch ein Ödem aufgelockert. Die Form der Mastzellen ist spindelig bis oval. Bei dichter Lagerung zwischen den Bindegewebsbündeln platten sich die Zellen gegenseitig ab und zeigen dann eine eher polyedrische und kubische als spindelige Gestalt. Die Mastzellen können nach W. Gertler ihre Granula vorübergehend ausstoßen, sollen aber stets ihren runden Kern behalten und nie segmentiert sein. L. Török hat festgestellt, daß die Mastzellen manchmal ihre Körnelung zu einem großen Teil verlieren. Der Zellkörper wirkt dann blaß und weist an seinem Rand nur noch geringe Reste seiner metachromatischen Granula auf, die ebenfalls blasser gefärbt sind. Auch der Kern ist dann schwächer färbbar. Raymond und Colombini haben gekörnte Massen ohne deutliche Zellgrenzen beschrieben, die sich lediglich diffus färbten, und sie als Zerfallsstadien der Mastzellen gedeutet. Ein Kern war oft nicht nachzuweisen. Bäumer, Raab, Kreibich und Lehner haben neben den Mastzellen auch feine freie Körnchen im Coriumgewebe gesehen, die Mastzellenfärbung annahmen.

Die Mastzellen machen in typischen Fällen den wesentlichen Teil des Infil-

trats aus. P.G.Unna fand, daß die gewöhnlichen Bindegewebszellen in der Umgebung der von Mastzellen umsäumten Gefäße geringgradig vermehrt sind. Raymond stellte in der Umgebung des Infiltrats Übergänge zwischen den Mastzellen einerseits und den fixen, etwas angeschwollenen Bindegewebszellen andererseits fest. Boháč sah in der nächsten Umgebung der Gefäße neben Mastzellen auch Histiozyten und Fibroblasten gering vermehrt. Pelagatti wies im Infiltrat neben Mastzellen noch Lymphocyten und hypertrophische, spindelförmige Bindegewebszellen mit Plasmafortsätzen und blaß gefärbtem, ovalem Kern nach. In den Papillen hatten nach seinen Angaben die Lymphocyten zahlenmäßig gegenüber den Mastzellen das Übergewicht, in den tieferen Schichten des Coriums die Bindegewebszellen. In der Mitte des Infiltrats waren die Mastzellen mosaikartig aneinandergepreßt. Bizzozeros fand ein Infiltrat, das aus Mastzellen, Bindegewebszellen und eosinophilen und neutrophilen Leukocyten bestand. Die Mastzellen waren nur gelegentlich zu 2 bis 3 aneinandergepreßt, zumeist wurden sie durch die übrigen Zellelemente voneinander getrennt. In den Papillen und in den tiefen Coriumschichten waren sie lediglich in geringer Zahl vorhanden. Die Bindegewebszellen und die Mastzellen wurden vorzüglich in der Nachbarschaft der Gefäße gefunden. Die eosinophilen Leukocyten waren stellenweise so zahlreich wie die Mastzellen, die neutrophilen waren in geringerer Zahl vorhanden. Die Leukocyten fand er hauptsächlich in der Adventitia der Gefäße. Eosinophile und neutrophile Leukocyten scheinen nach Untersuchungen W.Jadassohns erst nach Reizung der Urticaria pigmentosa-Efflorescenzen in diesen aufzutreten, und zwar intra- und circumvasal. Nach L. Török ist der Anteil der Bindegewebszellen an dem Infiltrat umso deutlicher, je geringer die Zahl der gleichzeitig vorhandenen Mastzellen ist. Plasmazellen werden nur selten gefunden. Auch Lymphocyten sind nur in einem Teil der Fälle zugegen.

Doutrelepon, W.Jadassohn, Blumer und Reiss fanden im Infiltrat neben Mastzellen auch Rundzellen. Diese waren teilweise so dicht gelagert, daß sie die Mastzellen zu überdecken vermochten. Bäumer ist der Ansicht, daß diese kleinzellige Infiltration eine entzündliche Reizung durch Irritation darstellt.

Das kollagene und elastische Gewebe ist im Bereich der Urticaria pigmentosa-Infiltrate stark rarefiziert oder überhaupt nicht nachweisbar. Hingegen sind feine argyrophile Fasern gerade auch in dichten Zellinfiltraten bei Gömörfärbung sichtbar. An geschwellten Herden ist eine ödematöse Rarefizierung, ein Auseinandergedrängtwerden der bindegewebigen und elastischen Fasern der Lederhaut insbesondere ihrer oberflächlichen Lagen und ein Auseinanderweichen der Zellen des Infiltrats aus ihrer dichten Anordnung festzustellen.

Bei der juvenilen Form der *Urticaria pigmentosa* sieht man in der Regel die tumorhafte Zusammenballung der Mastzellen, bei der *Urticaria pigmentosa adulatorum* ein mehr diffuses Mastzelleninfiltrat. Blumer hat die *Urticaria pigmentosa* mit Mastzellen-Tumor als Typus Unna bezeichnet, weil dieser zuerst den Nachweis erbracht hat, daß die Zellmassen, die vorher schon Thin, G. und F. E. Hoggan und Colcott Fox beschrieben haben, Mastzellen sind. Er stellte ihm den Typus Jadassohn-P. Róna gegenüber mit einem Infiltrat, das aus diffusen, disseminierten Mastzellen bestand. Die meisten Untersucher nach P. G. Unna fanden ebenfalls Mastzellen als Infiltratzellen. Von anderen Autoren wird jedoch über *Urticaria pigmentosa*-Fälle berichtet, bei denen sich gar keine Mastzellen oder nur sehr wenige nachweisen ließen. Quinquad berichtet über drei dieser Fälle. Covisa und Bejanaro haben in einem juvenilen Fall gar keine Mastzellen gefunden. Michelson fand in einem juvenilen Fall nur einige Mastzellen. Tenneson und Leredde, P. Róna und Blumer konnten bei drei *Urticaria pigmentosa*-Fällen ebenfalls nur wenige Mastzellen nachweisen. F. Nödl hat darauf hingewiesen, daß der Mastzellengehalt der *Urticaria pigmentosa adulatorum* wechselnd ist und diese auch mit wenigen Mastzellen verlaufen kann. Zwischen den beiden Extremen, dem Mastzellen-Tumor und dem spärlichen oder mangelnden Vorhandensein der Mastzellen stehen endlich Fälle vom Typus Rona-Jadassohn, in dem Mastzellen bald mehr, bald weniger reichlich mit anderen Zellarten (einkernigen Rundzellen, Fibroblasten, Plasmazellen und Pigmentzellen) untermischt vorkommen. C. L. Meneghini und M. F. Hofmann haben die Mastzellen bei 8 Patienten ausgezählt, die im Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 787 zu sehen waren. Die erhaltenen Werte waren sehr unterschiedlich. Die Zahlen bewegten sich zwischen 5 und 138. Der Mittelwert betrug 83. Man kann somit abschließend feststellen, daß die Mastzellen in der Regel den wesentlichen Teil des Infiltrats ausmachen, daß sie aber auch recht spärlich vorkommen können. Trotzdem ist ihre Zahl auch im letzteren Fall gegenüber normalen Verhältnissen oder anderen Hautkrankheiten noch bedeutend erhöht.

Die Epidermis ist bei der *Urticaria pigmentosa* nur sekundär verändert. Sie ist, abgesehen von dem ausnahmsweise von Jadassohn, Reiss und Bäumer festgestellten Vorhandensein einzelner Mastzellen und abgesehen von den in seltenen Fällen zur Entwicklung gelangenden Blasen, in ihrem ganzen Gefüge meist fast unverändert. Es besteht lediglich ein geringfügiges Ödem. Dieses kann jedoch bei der *Urticaria pigmentosa pemphigoides* zu regelrechter Blasenbildung anwachsen. Über den Mastzelleninfiltraten findet sich eine Vermehrung des Basalzellpigments. Dieses ist meist feinkörnig, ausnahms-

weise auch einmal diffus. Manchmal sind ein bis zwei höhere Lagen der Epidermis, in seltenen Fällen sogar die ganze Stachelschicht pigmenthaltig. Die Verteilung des Pigments in der Epidermis ist nicht gleich. Stark und schwach pigmentierte, sowie pigmentfreie Stellen wechseln miteinander ab. Das Basalzellpigment verleiht den Knoten und Flecken den braunroten bis schwarzbraunen Farbton. Das Melanophorenpigment in der oberen Cutis tritt demgegenüber zurück.

D. Die Variabilität der Mastzelle.

Die Mastzellen des Gewebes entstehen durch Umwandlung von indifferenten Mesenchymzellen, von Reticulumzellen oder Histiocyten. Die Freisetzung saurer Mucopolysaccharide im Bindegewebe soll nach J. Lindner zur Aktivierung, Proliferation, Stoffaufnahme und Modulation mesenchymaler Zellen führen, die durch Aufnahme, Verarbeitung und Abnahme der Mucopolysaccharide zu Transformationsformen mastocytoider Zellen werden. Die Mastzelle besitzt deshalb nach D. Remy enge Beziehungen zu anderen Zellgruppen des Bindegewebes, wie den Endothelzellen, den Fettzellen, den Makrophagen, den Riesenzellformen, Plasmazellen, Fibroblasten und Fibrocyten. Zwischen den Gewebsmastzellen und den basophilen Leukocyten bestehen morphologische Unterschiede. Sie sind sehr wahrscheinlich auch genetisch verschiedener Herkunft (Maximow 1927). In funktioneller Beziehung scheinen sie aber eine große Ähnlichkeit zu besitzen. Im Organismus sind die Mastzellen topisch in enger Anlehnung an kleine Blutgefäße zu finden. Ihr hervorstechendes morphologisches Merkmal ist eine spezifische Granulierung mit bemerkenswertem färberischen und biochemischen Verhalten, welches sich auch in einer besonderen submikroskopischen Struktur äußert. R. G. Hibbs, J. H. Phillips und G. E. Burck konnten auch bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen menschlicher Mastzellen zwei verschiedene Formen von Mastzellen feststellen. Zur ersten Form gehörten langgestreckte spindelförmige Zellen. Sie wurden hauptsächlich in der Nähe der kleinen Hautgefäße gefunden, kamen aber auch im übrigen Gewebe vor. Der Granuladurchmesser bei diesen Zellen betrug $0,5 \mu$. Die meisten Granula hatten eine Grenzmembran. Bei der zweiten Form handelte es sich um runde oder ovale Zellen. Sie kamen ebenfalls überall vor, wurden jedoch besonders zahlreich in der Nähe der Gefäße angetroffen. Der Granuladurchmesser bei ihnen betrug $0,75 \mu$. Die Granula waren unterschiedlich. Sie bestanden entweder aus lamellären Gruppen oder

waren kompakt in Verbindung mit einem besonderen Material. Beide Granulaarten kamen in wechselndem Verhältnis in den Mastzellen nebeneinander vor. Die Verfasser halten es für möglich, daß die verschiedenen Zellformen mit verschiedenen sekretorischen Funktionen in Zusammenhang stehen. Sie weisen auf die Verschiedenheit der Mastzellen innerhalb eines Individuums hin und ihr verschiedenes chemisches Verhalten bei den einzelnen Tierarten.

Wiedmann hat 1950 erstmals ein besonderes argyrophiles granuläres Zellsystem in der menschlichen Haut beschrieben. Es handelt sich um Zellen, deren Fortsätze mit der neurovegetativen Peripherie in Kontakt stehen und die histochemische Eigenschaften haben, die auf eine inkretorische Funktion schließen lassen. Wiedmann hat sie deshalb "neurohormonale Zellen" genannt. Niebauer und Wiedmann (1958) nahmen an, daß Mastzellen diesem neurohormonalen Zellsystem angehören. Vor allem die langgestreckten und verzweigten perivasaal gelegenen Mastzellen zeigten sehr enge anatomische Beziehungen zu Fibrillen, Vacuolen und Granula enthaltenden Strängen der neurovegetativen Peripherie. Die metachromatischen Granula der Mastzelle waren bei Färbung mit Chromhämatoxylin ebenso "gomoripositiv" wie die Granula neurosekretorischer Zellen des Zentralnervensystems. Wallraff bestätigte 1956 die histochemische Identität der gomoripositiven Granula der Mastzellen mit solchen der neurosekretorischen Zellen des Zentralnervensystems. Hirt und Herzog haben bereits eine Anhäufung der Mastzellen im Bereich der sympathischen Endformationen, die den Gefäßen entlang ziehen, beschrieben. Nach Niebauer lassen sich die schlauchförmigen, mit metachromatischen Granula gefüllten Fortsätze über weite Distanzen verfolgen. Sie sollen sich einerseits bis knapp unter das Endothel der Blutgefäße oder bis an die Basalzellen der Epidermis erstrecken und andererseits mit den Fibrillen, Vacuolen und Granula führenden Strängen der neurovegetativen Peripherie Kontakt aufnehmen. Ein gewisses amöboides Bewegungsvermögen der Mastzellen muß dabei mitberücksichtigt werden (Lehner 1924, Holmgren und Wilander 1937, Hirt 1938, Paff und Bloom 1949, Cambel 1952 und Velican 1959). Die Granula sind in den Zellfortsätzen oft perlschnurartig dicht hintereinander angeordnet. Sie liegen dabei weniger im Zentrum sondern mehr am Rande, knapp unter der Membran. Der Übertritt von Granula aus einer Formation in die andere soll möglich sein. Hirt beobachtet 1938 bei lebenden Tieren den Übertritt der Mastzellen-Granula in das Innere der peripheren Nerven, Herzog (1948) beschrieb enge Beziehungen zwischen Schwannschen Zellen und Mastzellen, und auch Jabonero fand 1955 die Mastzellen in den Strängen des distalen nervösen Syncytiums gehäuft vor-

kommen. Das metachromatische Sekret liegt dann in den Maschen des die Stränge durchziehenden, neurofibrillären Reticulums.

Jorpes, Holmgren und Wilander deckten 1937 Zusammenhänge zwischen Heparinstoffwechsel und Mastzellenfunktion auf. Die Mastzellen speichern nicht nur Heparin, sondern sie sind offensichtlich auch in der Lage, Heparin und seine Vorstufen selbständig zu bilden. Korn machte 1959 die Biosynthese von Heparin in den Mastzellen mit C^{14} - und S^{35} -markierten Substanzen wahrscheinlich. Benditt (1958) errechnete bei der Ratte die Heparinquantität mit 2,7-4,6 % des Mastzellenvolumens. Nach Holmgren und Wilander war das Heparin in den metachromatischen Granula der Mastzellen enthalten. Sylvén dagegen fand, daß die Metachromasie der Mastzellen nicht an die Granula, sondern an das amorphe Cytoplasma gebunden ist. Auf Grund seiner Zentrifugerversuche hielt er es für sehr wahrscheinlich, daß das Heparin an ein Lipoprotein gebunden vorliegt. Nach C.L. Meneghini und M.F. Hofmann ergibt die Zentrifugierung von Mastzellen-reichen Geweben drei verschiedene Fraktionen, von denen zwei eine Heparinaktivität ausüben (Sylvén), während die dritte, die aus Granula besteht, Histamin enthält (Mota, Beraldo, Ferri und Junqueira). Niebauer nimmt im Gegensatz zu den Befunden von Sylvén an, daß das Heparin intragranulär verankert ist. Riley und West bestätigten 1953, daß die Mastzellen auch Histamin enthalten. Riley konnte zeigen, daß Substanzen, die eine Histaminfreisetzung im Gewebe ermöglichen - sogenannte "Histamin-Liberatoren" - bei intravenöser Injektion einen schädigenden Effekt auf Mastzellen ausüben und in gleichem Ausmaß die aus dem Gewebe extrahierbare Histaminmenge vermindern. Riley und West fanden darüber hinaus eine überraschend feste Korrelation zwischen Mastzellen-(oder Heparin-)Gehalt von Geweben und der Histaminmenge, die aus ihnen extrahiert werden kann. Gewebe mit gehäuftem Vorkommen von Mastzellen wiesen nach ihren Untersuchungen auch einen hohen Histamingehalt auf. Fawcett gewann in tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten einen weiteren Anhalt dafür, daß die Mastzellen besonders reich an Histamin sind und ihr Histamin unter Ausstoßung ihrer metachromatischen Granula an das Gewebe abgeben. Bei intraperitonealen Gaben von Aqua dest. oder auch dem Histamin-Liberator 48/80 gaben die Mastzellen ihre Granula im Mesenterium an das umgebende Gewebe ab, während gleichzeitig Histamin in der Peritonealflüssigkeit der Ratten vermehrt nachweisbar war. Weiterhin erbrachten Mota und Mitarbeiter 1954, Hagen 1954, West 1955, Mac Intosh 1956 und Halpon 1958 den Nachweis von Histamin in den Granula der Mastzellen. Der Histamingehalt und parallel dazu der Gehalt an Mastzellen ist in den verschiedenen Organen und Regionen von Tiergattung zu Tiergattung verschieden. Die

meisten Mastzellen finden sich in Haut, Lunge und im Magen-Darmtrakt, also dort, wo allgemeine Schockreaktionen am deutlichsten manifest werden (Riley 1955, Perry 1956, Stern 1956, Johnson 1957, Halpern 1958, Paton 1958). Durch experimentelle Untersuchungen mit Histamin-Liberatoren wurde festgestellt, daß ein großer Teil des Körperhistamins in den Mastzellen lokalisiert ist (Riley 1953, Feldberg und Mitarbeiter 1953, Graham und Mitarbeiter 1955, Fulton, Maynard und Mitarbeiter 1957, Craps 1959). Die Meinungen, ob die Mastzellen Histamin nur speichern oder bilden, sind geteilt. Werle und Amann (1956) vermißten den Nachweis von Histidindecarboxylase, während Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Histidin (Schayer und Mitarbeiter 1955, Schayer 1956) die Umwandlung in radioaktives Histamin sowie die Anwesenheit von Histidindecarboxylase in den Mastzellen ergaben. Es darf heute als gesichert gelten, daß beide Substanzen, Heparin und Histamin, in den Mastzellen enthalten sind, wenn auch die Diskussion über die mögliche Bildung in den Zellen, über Vorstufen und ein gegenseitiges Bindungsverhältnis im Sinne eines Histaminheparinats noch nicht abgeschlossen ist. C. L. Meneghini und M. F. Hofmann fanden, daß 1 Molekül Heparin mit seinen 45-50 SO_3H -Gruppen 22 Moleküle Histamin zu binden vermag. Das Vorkommen von Serotonin in den Mastzellen ist nur bei bestimmten Tierspecies erwiesen. Beim Menschen scheinen nach West und Parrot (1957) keine Beziehungen zwischen Serotonin und Mastzellen zu bestehen. Das Vorkommen von Hyaluronsäure in den Mastzellen wird teils bejaht (Asboe-Hansen 1950, Astaldi und Mitarbeiter 1953, Velican 1959), teils aber auch abgelehnt (Jorpes und Yamashina 1956, Sylvén 1957). Von verschiedenen Autoren, wie z. B. Asboe-Hansen, wird angenommen, daß die Mastzellen Bindegewebsgrundsubstanz-Bildner sind. Diese Ansicht wird von G. Niebauer angezweifelt. Er hält es jedoch auch für sicher, daß die Mastzellen durch Abgabe wirksamer Stoffe in den Stoffwechsel des Gefäßbindegewebssystems regulierend eingreifen. Sie steuern über das Sekret Heparin das System Hyaluronsäure-Hyaluronidase, sie regulieren den Wasserhaushalt des Bindegewebes (Degos und Cottenot 1957), sie erfüllen mit Hilfe der sauren Mucopolysaccharide eine lokal entgiftende Funktion, sie beeinflussen die Gerinnungsbereitschaft des Blutes und greifen auch in den Stoffwechsel der Serumlipoproteide regulierend ein. Sehr wahrscheinlich haben die heparinähnlichen Substanzen der Mastzellen auch für die Kollagenfaserbildung Bedeutung.

Weiter oben wurde bereits darauf hingewiesen (Riley, West und Fawcett), daß die Mastzellen bei der Histaminfreisetzung eine morphologische Umwandlung erfahren. Bei Einwirkung eines sogenannten "Histamin-Liberators"

auf das Gewebe, kommt es zur Vacuolisierung des Mastzellen-Cytoplasmas und zur Freisetzung in das umgebende Bindegewebe. Die Mastzellen verlieren nach Padawer und Gordon (1955) im weiteren Verlauf ihre metachromatische Anfärbbarkeit. Bereits Fawcett hat bei seinen Tierversuchen festgestellt, daß der Gewebshistamingehalt danach stark erniedrigt ist. Er steigt erst mit der Neubildung von mit metachromatischen Granula gefüllten Mastzellen wieder an. Ein Histaminliberator kann somit nur dann Schocksymptome produzieren, solange genügend intakte Mastzellen vorhanden sind. Ähnliches wurde bereits früher bei allergischen Vorgängen beobachtet. Stern entzog 1956 der Haut eines Versuchstieres mit dem Histaminliberator 48/80 teilweise das Histamin und konnte anschließend während einer gewissen Zeit in dieser Region kein allergisches Ekzem hervorrufen. Es besteht offenbar eine gewisse refraktäre Periode, in der sich allergische Reaktionen nicht auslösen lassen. Schocksymptome, die nach physikalischen Schädigungen auftreten, werden heute deshalb als Folge der Mastzellen-Alteration angesehen. In gleicher Weise stellt man sich die Verlängerung der Blutgerinnungszeit durch Erhöhung des Heparinspiegels bei Schock vor. Schmid (1951) erblickt darin sogar einen Schutzmechanismus der Kreislaufregulation, der einer Thrombosierung des während des Schocks stagnierten Blutes entgegenwirken soll. Vacuolenbildung und Degranulation der Mastzellen erfolgen nach Wegelius und Mitarbeitern (1955) und Carter und Mitarbeitern (1957) in vivo bei Antigen-Antikörperreaktionen innerhalb von 5 Minuten. Nach G. Niebauer degranulieren die Mastzellen bei Antigen-Antikörperreaktionen fast augenblicklich. Die in den Zellen enthaltenen Stoffe werden fast explosionsartig freigesetzt. Paff und Mitarbeiter konnten 1955 mittels Phasenkontrast in der lebenden normalen Mastzelle Vacuolen nachweisen. Nach Anregung der sekretorischen Leistung werden die Vacuolen größer, und es entstehen bizarre Formen. Diese entsprechen Bildern, die schon von Lehner (1924) als Kanäle bezeichnet wurden. Hirt beobachtete 1938 unter dem Luminiscenzmikroskop im Gewebe der lebenden Maus die Abgabe der Mastzellen-Granula an die Erfolgsorgane, an Nerven und Muskel. Juhlin und Shelley wiesen bei essentieller, erworbener Kälteurticaria cytologische Veränderungen bei Mastzellen und Basophilen nach. Sie fanden, daß beide Zellen nach Abkühlung eine spezifische Degranulation zeigten. Sie konnten feststellen, daß die Basophilen auch in vitro gegen Kälte empfindlich sind. Die Degranulation der Basophilen begann nach 7 Minuten. Eine kurze Kälteexposition von 3 Minuten, der eine Erwärmung von 7 bis 12 Minuten folgte, führte zum selben Grad von Degranulation, wie ein Verbleiben der Zellen in der Kälte während 10 oder 15 Minuten. Bei den Mastzellen unterblieb der gleiche Nachweis, da die Autoren befürchteten,

sie würden durch die wesentlich schwierigeren Untersuchungsbedingungen nur allzu leicht Kunstprodukte erhalten und dann zu Fehlschlüssen verleitet werden.

Die Degranulation der Mastzellen und damit die Freisetzung von Histamin geschieht unter recht verschiedenartigen Bedingungen. Bei der Urticaria pigmentosa reicht bereits eine leichte mechanische Reizung der befallenen Hautpartien. Weiterhin führen thermische, aktinische und chemische Reize zur Freisetzung des Histamins. Eine massive Histaminausschüttung findet bei anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen statt. Experimentell läßt sich die Histaminausschüttung durch unterschiedliche Maßnahmen mit verschiedenen Stoffen erzielen. Hierzu gehören: Anaphylatoxin, Dextran, Schlangengift und basische Polypeptide, wie Histon oder Protamin; außerdem noch eine ganze Reihe niedermolekularer basischer Körper, wie die Substanz 48/80 (diese ist ein Kondensationsprodukt von p-Methoxyphenäthylmethylamin mit Formaldehyd), Polymyxin B, Octylamin, Stilbamidin, Morphin, Curare und auch die basischen Streptomyces-Antibiotica bei therapeutischer Anwendung. Alle diese Stoffe bezeichnet man wegen ihrer Wirkungsweise als sogenannte "Histamin-Liberatoren". Die niedermolekularen basischen Körper haben noch zusätzlich die Eigenschaft, Heparin zu fällen.

C. L. Meneghini und M. F. Hofmann glauben, daß das Histamin in den Mastzellen als Aminobase mit den sauren Mucopolysacchariden kombiniert und dabei physiologisch inaktiv ist. Traumatische oder physische Reize bedingen ein Freiwerden metachromatischer Granula, die aktives Histamin enthalten. R. Amann hält es nach seinen bisherigen Versuchen für sehr wahrscheinlich, daß basische "Histamin-Liberatoren" aktiv in die Mastzellen aufgenommen werden und sich dort auf Grund ihrer stark basischen Valenzen an saure Strukturelemente anlagern. Hierbei soll es zur Verdrängung zellständiger Kationen, vor allem des Histamins, kommen. Es erscheint R. Amann durchaus möglich, daß auch bei Antigen-Antikörperreaktionen basische Körper frei werden, die dann ihrerseits in die Mastzellen eindringen und den beschriebenen Mechanismus auslösen. Dadurch sei es auch verständlich, daß die Histaminfreisetzung bei solchen Prozessen nur einen Teil der ablaufenden Vorgänge darstellt, der besonders eindrucksvoll ist und sich leicht erfassen läßt. R. Amann ist der Ansicht, daß dabei sicher auch eine Reihe anderer zellständiger Kationen freigesetzt wird, die ebenfalls ihre biologische Wirksamkeit entfalten, wodurch das komplexe Bild bei anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen entstehen soll.

G. Niebauer warnt davor, die Funktion der Mastzellen nur vom Standpunkt

des Heparin- oder Histaminstoffwechsels zu beurteilen. Er weist darauf hin, daß die Möglichkeit besteht, daß die Fähigkeit der Mastzellen, Histamin und Heparin zu bilden und freizusetzen, nur von untergeordneter Bedeutung ist. Die Histaminfreisetzung könnte eventuell nur ein Stoffwechselprodukt im Rahmen wichtiger, zum Beispiel enzymatischer Funktion sein. Abschließend kann somit festgestellt werden, daß die Untersuchungen über die Patho-Physiologie und Biochemie der Mastzellen erst am Anfang stehen und ihre Bedeutung zur Zeit noch gar nicht abgeschätzt werden kann.

F. Ein besonderer Fall von Kalteurticaria aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt.

Patientin Saloma W.

geb. 24.9.40.

Klinikaufenthalt Mai 1962

Familienanamnese

Die Mutter der Patientin ist im Alter von etwa 30 Jahren gestorben. Die Ursache hierfür ist unbekannt. Der Vater ist schwerkriegsbeschädigt. Er trug Verletzungen an Kopf und Knie davon. Die Schwester mußte sich einer Gallensteinoperation unterziehen. Erb-, Geistes- oder Geschlechtskrankheiten sind in der Familie nicht bekannt.

Eigenanamnese

Die Patientin hatte im Kindesalter Masern und sonst ist sie nie ernstlich krank gewesen.

Hautanamnese

Vor 3 Jahren traten bei der Patientin zum ersten Mal am ganzen Körper kleine rote Flecken auf. Es bestand starker Juckreiz. Nach Calciuminjektionen des Hausarztes verschwanden die Erscheinungen. Im nächsten Herbst entstanden beim ersten Kälteeinbruch wieder rote Flecken, die unbehandelt im nächsten Frühjahr verschwanden. Im September oder Oktober 1961 traten erneut rote Flecken auf. Nach Angaben der Patientin erschienen diese immer dann, wenn sie von der Kälte in die Wärme kam. Die Latenzzeit dafür betrug etwa 10 Mi-

nuten. Gleichzeitig bestand starker Juckreiz. Anfang Mai 1962 suchte die Patientin deshalb ihren Hausarzt auf. Eine neuerliche Therapie mit Calciuminjektionen war erfolglos. Deshalb wurde die Patientin in die Klinik eingewiesen.

Befund

Es handelt sich um eine 21-jährige Patientin in gutem Allgemein- und ausreichendem Ernährungszustand von infantilem Körperbau. Es besteht weder Cyanose noch Ikterus, noch allgemeine Lymphknotenschwellung.

Kopf : Der Kopf ist frei beweglich und nicht druck- noch klopfempfindlich. Die Nervenaustrittsstellen sind frei, die Pupillen gleichweit und reagieren sofort auf Veränderungen der Lichtintensität. Die Zunge ist leicht belegt, der Rachenring reizlos, die Zähne sind saniert.

Hals : Die Schilddrüse ist etwas vergrößert. Lymphknoten sind nicht tastbar.

Thorax : Die Lunge und das Herz sind auskultatorisch und perkutorisch ohne Befund. Der Blutdruckwert beträgt 130/80 mm Hg.

Abdomen : Leber und Milz sind nicht tastbar, die Nierenlager frei und pathologische Veränderungen nicht festzustellen.

Extremitäten : Die Extremitäten sind frei beweglich. An den Beinen bestehen keine Varizen oder Ödeme.

ZNS : Die Reflexe sind seitengleich und gut auslösbar. Pathologische Reflexe sind nicht vorhanden.

Hautbefund

Am Hals, den Mammae und den Extremitäten sind ganz vereinzelt bis linsengroße Urticae, die teilweise von einem anämischen Hof umgeben sind. In der linken Flanke ist ein über fünfmarkstückgroßer plateauartig erhabener geröteter Herd. Am ganzen Körper finden sich zahlreiche Kratzeffekte. Es besteht Dermographismus.

Laborbefunde

Die Blutuntersuchung ergab einen Hb-Gehalt von 85 %. 1 mm³ Venenblut enthielt 4 210 000 Erythrocyten und 4 200 Leukocyten, davon 4 % Eosinophile, 1 % stabkernige, 55 %segmentkernige Neutrophile, 38 % Lymphocy-

ten und 2 % Monocyten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug 4/9. Die Gerinnungsanalyse ergab eine hochgradige Insuffizienz des thrombocytären Systems, die sich in einer starken Retraktionsschwäche und einem gestörten Prothrombinverbrauch zeigte. Die Verminderung vereinzelter plasmatischer Gerinnungsfaktoren ließ die Möglichkeit einer Leberparenchymschädigung in Erwägung ziehen. Die Elektrophoresewerte waren normal. Die Untersuchung auf Kälteagglutinine und Haemolysine war negativ, ebenso wie die Prüfung des Urins auf Indolessigsäure und Trichomonaden. Die Hals-Nasen-Ohrenuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund; der Radiojod-Test der Schilddüse war im Bereich der Norm. Bei einer Untersuchung in der Universitäts-Frauenklinik fand sich eine geringe Colpitis. Das Elektrokardiogramm ergab regelmäßigen Sinusrhythmus bei einer Frequenz von 70/Minute, einen ange-deuteten Rechtstyp und eine leichte, wahrscheinlich respiratorisch bedingte, Arrhythmie in den Brustwandableitungen bei ansonsten normalem Stromablauf.

Kälteexpositionstests

Am 17. 5. wurde die erste Kälteexposition vorgenommen. Hierbei wurde :

1. die rechte Hand 5 Minuten lang in Leitungswasser von 5⁰ C. getaucht, anschließend abgetrocknet und auf die Heizung von etwa 36⁰ C. aufgelegt.
2. 3 Eisstückchen auf die Beugeseite des linken Unterarmes aufgebunden, die je 5, 10 und 15 Minuten liegenblieben.

Nach Entfernung des ersten Eisstückchens (nach 5 Minuten) trat ein Erythem durch lokale Hyperämie mit zentraler Aufhellung auf.

Nach Entfernung des zweiten Eisstückchens (nach 10 Minuten) wurde das gleiche bemerkt.

Nach Entfernung des dritten Eisstückchens (nach 15 Minuten) wurde ebenfalls ein Erythem mit zentraler Aufhellungszone festgestellt.

Nach 30 Minuten war keine weitere Reaktion zu sehen.

Beim Eintauchversuch (1.) wurde nach 30 Minuten am rechten Unterarm das Aufschießen vereinzelter bis 1 cm im Durchmesser messender Quaddeln festgestellt, die juckten und von größeren erythematösen Höfen umgeben waren.

Nach 60 Minuten, gerechnet vom Anfang des Eintauchversuchs, traten an beiden Oberschenkeln ganz vereinzelt kleine Urticae und an beiden Unterschenkeln Juckreiz auf. Hier waren aber keine Efflorescenzen sichtbar.

Am 19. 5. wurde der zweite Testversuch unternommen. Es wurde :

1. die rechte Hand 5 Minuten lang in Wasser von 20°C . eingetaucht, anschließend abgetrocknet und an der Heizung von etwa 36°C . erwärmt.

Nach 2, 5 und 10 Minuten war keine Reaktion aufgetreten.

2. die rechte Hand 5 Minuten lang in Wasser von 15°C . eingetaucht und anschließend wieder abgetrocknet und erwärmt wie bei Punkt 1.

Nach 2, 5 und 10 Minuten trat keine Reaktion auf.

Nach 30 Minuten wurden am rechten Unterarm einzelne isoliert stehende, gerötete Flecken mit einem Durchmesser von etwa 5 mm bemerkt, die sich mit einem Glasspatel völlig wegdrücken ließen. Zwischen den Fingern spürte die Patientin Jucken.

3. die linke Hand 5 Minuten in Wasser von 10°C . eingetaucht und ebenfalls wieder an der Heizung aufgewärmt.

Nach 2, 5 und 10 Minuten trat noch keine Reaktion auf.

Nach 13 Minuten erschienen am linken Unterarm und an der linken Hand vereinzelt rote Makeln von 3-6 mm Durchmesser, die nicht konfluieren und das Hautniveau nicht überragten. Nach 20 Minuten waren noch einige Flecken hinzugekommen. Die Flecken an der Hand juckten.

Am 21.5. traten nach Berührung der Röntgenplatte mit dem Oberkörper Urticae auf.

Am 28.5. wurden weitere Kälteexpositionen vorgenommen. Es kamen 4 Versuche zur Durchführung, zwischen denen jeweils 15 Minuten Pause eingelegt wurden.

Beim 1. und 2. Versuch wurden beide Unterarme für 1 Minute in Wasser von 15°C . eingetaucht und anschließend 10 Minuten im Flur bei einer Temperatur von 18°C . beziehungsweise auf der Heizung von 29°C . aufgewärmt. Es trat keine Reaktion auf. Das gleiche negative Ergebnis brachte der 3. Versuch: Wasser von 10°C . und Aufwärmen im Flur. Beim 4. Versuch endlich wurden die Unterarme auch für 1 Minute in Wasser von 10°C . eingetaucht und 10 Minuten lang auf der Heizung bei 29°C . aufgewärmt. Die Reaktion bestand aus kleinen roten Flecken und kleinen Quaddeln von 1-3 mm Durchmesser, die am rechten und linken Unterarm auftraten.

In der letzten Versuchsreihe am 30.5. wurden die distalen Partien beider Unterarme 1 Minute lang in Eiswasser von 5°C . eingetaucht. Anschließend hielt sich die Patientin im Raum bei einer Temperatur von 22°C . auf.

Nach 5, 10, 15 und 25 Minuten war noch keine urticarielle Reaktion festzustellen. Nach 30 Minuten traten einzelne bis 7 mm große Quaddeln mit erythematösem unscharf begrenztem Hof auf.

Abschließend kann gesagt werden, daß durch Eisstücke keine urticarielle Reaktion ausgelöst werden konnte. Hierzu war immer die Abkühlung eines großen Hautbezirks unter Verwendung von Eiswasser mit einer Temperatur von 5° C. nötig. Die Ergebnisse der Testversuche stimmen somit auch mit den anamnestischen Angaben der Patientin überein.

Histologischer Befund

Die Excision erfolgte etwa eine Stunde nach Entstehen der Quaddeln. Die Epidermis ist leicht papillomatös und hyperpigmentiert. In der oberen Cutis finden sich auch sternförmige Zellen mit Melaningranula. In der Epidermis und oberen Cutis ist ein Ödem nicht ganz sicher nachzuweisen. Die Gefäße des Stratum subpapillare sind erweitert und von einem lympho-histiocytären Infiltrat umgeben. In der gesamten Cutis finden sich vor allem in Gefäßnähe sehr reichlich Mastzellen, die zum großen Teil Granula enthalten. Die Granula zeigen hierbei eine unregelmäßige Verteilung. Das Vorhandensein degranulierter Zellen ist möglich. Jedenfalls sind die Granula in Nähe der Mastzellen frei im Gewebe. (siehe Abbildung).

F. Das Gewebebild von 4 Urticaria-Fällen aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt.

Fall 1 : In der mittleren Cutis besteht ein starkes Ödem. Um die Gefäße des Stratum subpapillare und um den Haarfollikel sieht man ein mäßiges lymphocytäres Infiltrat mit vielen Eosinophilen. Eosinophile mit Segmentkernen und runden Kernen finden sich reichlich locker verteilt im Bereich des stärksten Ödems. Es sind sehr reichlich Mastzellen vorhanden.

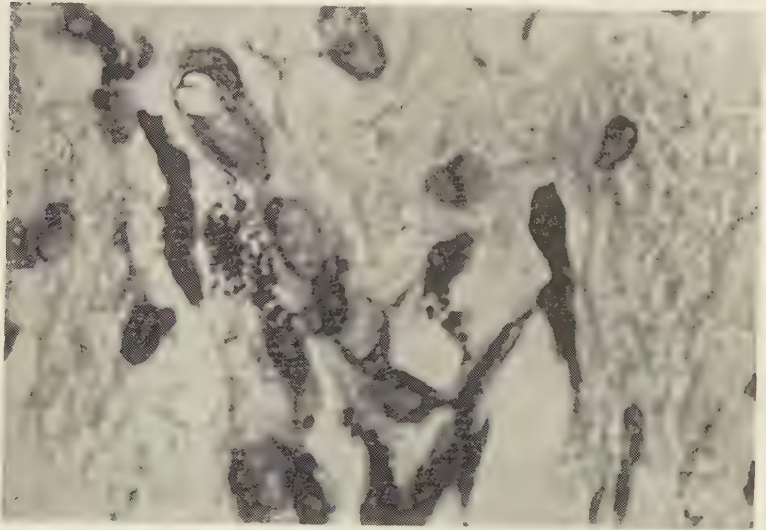
Fall 2 : Im Corium besteht ein deutliches Ödem, das in die Epidermis vordringt und dort subcorneale Bläschen bildet. Die Gefäße in der oberen und mittleren Cutis sind erweitert und mit Eosinophilen gefüllt. In der Nähe der Gefäße finden sich reichlich Mastzellen, die zum Teil degranuliert sind. Die Eosinophilen sieht man auch in Gefäßnähe im Gewebe.

Fall 3 : Es besteht lediglich ein leichtes lymphocytäres Infiltrat um die er-

weiterten Gefäße des Stratum subpapillare. Es sind nur relativ wenig Mastzellen festzustellen.

Fall 4 : Die Hornschicht ist auffallend dick. Die Epidemis zeigt eine leicht unruhige Zellanordnung. In der Cutis besteht ein geringes perivaskulares Infiltrat. Man sieht nur wenig erhaltene Mastzellen mit metachromatischer Granula. Andere Mastzellen sind offenbar zerfallen. In weiteren Zellen sind Granula, die sich nicht metachromatisch färben. Es lassen sich keine Eosinophilen feststellen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß außer einem lymphocytaren Infiltrat Mastzellen zum Gewebebild der Urticaria gehören. Ihre Anzahl variiert allerdings. Im Fall 1 und 2 fanden sie sich reichlich; in den beiden letzten Fällen waren nur wenige vorhanden. Man muß hierbei, wie Fall 4 beweist, die Umwandlungsmöglichkeit der Mastzelle berücksichtigen.



Mastzellen mit verschieden dichter Granulation in Nähe einer Kapillare. Giemsa, 1200 mal, Pat. S. W. mit Kälteurticaria (s. S. 18 ff.).

G. Zusammenfassung

Der klinischen Diagnose Kalteurticaria steht die histologische Diagnose Urticaria pigmentosa gegenüber. Es erhebt sich nun die Frage, ob die klinischen Symptome wirklich charakteristisch für die Kalteurticaria sind, oder ob es sich vielleicht klinisch und histologisch um eine Urticaria pigmentosa handelt. P. G. Unna hat bereits 1894 das klinische und histologische Bild der Urticaria pigmentosa klar beschrieben. Es sind persistierende Papeln, die aus einer ungewöhnlich dichten Anhäufung von Mastzellen im Papillarkörper mit gleichzeitiger Pigmentanhäufung in der basalen Stachelschicht bestehen. Die Quaddeln bilden sich immer am gleichen Platz, den sie nie verändern, da ihr Entstehen sekundär bedingt und an die tiefgehenden Strukturveränderungen der Haut gebunden ist. Bei der Urticaria pigmentosa handelt es sich um flache im Hautniveau gelegene oder mehr oder weniger, bis zu 5-6 mm erhabene Herde. Sie sind meist gegen die gesunde Nachbarschaft scharf abgegrenzt, manchmal gehen sie auch ohne scharfe Grenze in die umgebende normale Haut über (L. Torök). Die Farbskala reicht von hellgelb bis schwarzbraun. Bei Hyperämie können rötliche, bei Cyanose blaurötliche Farbtöne beigemengt sein. Die flachen Herde sind meist heller, die erhabenen dunkler gefärbt. Die knotenförmigen Herde können im Zentrum dunkler pigmentiert oder von einem schmalen Pigmentsaum umgeben sein. Die Form der Herde ist rundlich, oval oder mandelförmig. Sie sind im Durchschnitt linsengroß. Die Oberfläche der flachen Herde, die gegenüber der gesunden Haut keine Veränderung der Konsistenz zeigen, ist glatt und normal gefeldert. Die erhabenen Herde haben entweder eine glatte oder eine stärker gefelderte Oberfläche; mitunter wirkt sie direkt gefältet oder zerknittert. Diese Herde sind meist samtartig weich, manchmal so weich und eindrückbar wie ein weiches Fibrom. Selten zeigen sie jedoch gegenüber der normalen Haut eine gewisse Resistenz. Glatte, erhabene und knotige Herde können nebeneinander vorkommen. Die stärkste Polymorphie findet man bei der Urticaria pigmentosa juvenilis. Man sieht noduläre Formen von infiltrativem erythematösem quaddelförmigem Aussehen in recht ausgedehnten Herden. Sie können manchmal bullös sein. Bei anderen Fällen treten xantheasmaartige Effloreszenzen auf, deren bräunlichgelbe Knötchen nach C. L. Meneghini und M. F. Hofmann an eine eruptive Xanthomatose erinnern. Die morphologischen Bilder der Urticaria pigmentosa adultorum sind dagegen eher monomorph. Sie haben ein papulo-lentikuläres Aussehen von bräunlich-roter Färbung. Innerhalb der Effloreszenzen kommen nach W. Gertler gelegentlich Teleangiektasien und Punktblutungen vor. Die Herde befallen mit Vorliebe den Rumpf und nehmen distalwärts ab. Handflächen, Fußsohlen, Gesicht und behaarter Kopf bleiben öfter frei. Überaus selten sind

auch an der Schleimhaut des Mundes rötlich-gelb gefärbte leicht erhabene Herde zugegen. Die Verteilung der Herde ist regellos. Ihre Anzahl unterliegt sehr großen Schwankungen. In manchen Fällen sind es nur 10-20 Herde oder weniger, in anderen 150 und noch mehr Herde. Sie können so zahlreich sein, daß die Körperoberfläche mit ihnen wie übersät ist, so daß die normale Haut nur stellenweise aus dem gelben und braunen Farbenkonglomerat hervorscheint. Wenn die Einzeleffloreszenzen sehr dicht stehen, können sie konfluieren. Es entstehen dann bizarre Gebilde von Handtellergröße. Die *Urticaria pigmentosa* kann sich in jedem Lebensalter manifestieren. Die meisten Fälle zeigen sich nach W. Gertler im ersten Lebensjahr. Sie kann jedoch sehr selten bereits bei der Geburt oder wenige Wochen danach auftreten. Diese in früher Kindheit aufgetretenen Fälle bezeichnet man als *Urticaria pigmentosa juvenilis*. Ihr wird die *Urticaria pigmentosa adultorum* des Erwachsenen gegenübergestellt. Diese tritt vorwiegend im dritten und vierten Lebensjahrzehnt auf. Der Beginn der *Urticaria pigmentosa* ist plötzlich. Dem Auftreten der Pigmentation geht in der überwiegenden Mehrzahl ein Stadium der Rötung, zumeist auch der Schwellung voraus. Die Schwellung vergeht nach einigen Stunden oder Tagen, und die Röte weicht allmählich einer gelben oder braunen Färbung. Diese ist von dauerndem Bestand und kann im Laufe der weiteren Entwicklung sogar noch dunkler werden. Durch wiederholtes schubweises Aufschießen neuer Herde, die denen des ersten Ausbruchs gleichen, wird die Zahl der Herde vermehrt. In einem Teil der Fälle tritt gleichzeitig mit dem Auftreten der neuen Herde eine spontane Schwellung der älteren auf. Ein Teil der neuen Herde verschwindet spurlos, aus anderen entwickeln sich pigmentierte Herde. Diesen Ausbrüchen gehen nach L. Török in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle keine Prodromalerscheinungen voraus und der Gesundheitszustand der Kranken wird durch sie in keiner Weise beeinträchtigt. Nach W. Gertler werden bei diesen Schüben nur äußerst selten stärkere Allgemeinerscheinungen und Temperaturerhöhung bemerkt. Bei Kleinkindern soll es dabei mitunter auf Grund der besonderen Neigung zu exsudativer Reaktion im frühen Alter zur Blasenbildung kommen. Im Blutbild ausgeprägter jugendlicher Fälle wurde nach W. Gertler mehrfach eine Lymphocytose und ebenso gelegentlich eine Anämie festgestellt. Bei Kranken mit ausgedehnten Hauterscheinungen soll es zu einer geringfügigen Verlängerung der Gerinnungszeit kommen. C. L. Meneghini und M. F. Hofmann sahen bei ihren 14 Fällen keine visceralen Symptome von Bedeutung. Sie bemerkten nie eine Hepato- oder Splenomegalie und fanden auch keine Anzeichen von hämorrhagischer Diathese. Diese war auch durch Reiben der Effloreszenzen nicht auszulösen. Die beiden Autoren konnten bei Röntgen-

untersuchungen keine bemerkenswerten pathologischen Veränderungen des Skeletts feststellen, abgesehen von bescheidenen Anzeichen einer Osteoporose oder Osteosklerose bei Erwachsenen. Die Schübe der Urticaria pigmentosa gehen mit Juckreiz oder leichtem Brennen einher. Diese Symptome können sehr schwach ausgebildet sein, oftmals fehlen sie vollkommen. Der Juckreiz wird vor allem zu Beginn der Krankheit angegeben. Das Auftreten neuer Schübe kann durch stärkeres Schwitzen oder Sonnenbestrahlung ausgelöst werden. Es kann aber auch ohne erkennbaren Grund stattfinden. Die Zahl dieser Ausbrüche ist verschieden. Sie können sich täglich einstellen oder in mehrtägigen, wöchentlichen, monatlichen oder mehrmonatlichen und manchmal selbst nach mehrjährigen freien Intervallen wiederholen. Normalerweise hört die Nachbildung von Herden nach einiger Zeit auf. Das können Monate oder Jahre sein. In sehr seltenen Fällen wurde lediglich ein Anfall bemerkt, und das Krankheitsbild war damit voll entwickelt. Bei Kindern ist das schubweise Aufschließen sehr stark ausgeprägt, während bei Erwachsenen die Erscheinungen sich mehr in langsamer Progression entwickeln. Der Verlauf der Urticaria pigmentosa ist chronisch. Im Laufe von Jahren kommt es unter Rückgang der Hyperpigmentierung, manchmal unter Hinterlassung einer geringen Epidermisatrophie zu einer partiellen oder totalen Rückbildung des Exanthems. Die Remission erfolgt spontan ohne erkennbaren äußeren Grund. Die in früher Kindheit aufgetretenen Fälle heilen im allgemeinen im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt ab. Nach C. L. Meneghini und M. F. Hofmann bildet sich die Urticaria pigmentosa der Kleinkinder wahrscheinlich doch immer innerhalb der Pubertätsjahre zurück, da keiner ihrer erwachsenen Kranken eine Urticaria pigmentosa hatte, die in die Kindheit zurückreichte. Die pigmentierten Herde haben die Eigenschaft, auf mechanische Reize, wie Kratzen, Reiben oder Scheuern hyperämisch und ödematos zu werden. Der Grad der durch die mechanische Einwirkung hervorgerufenen Anschwellung ist verschieden. Bald entsteht nur eine leichtere ödematöse Vorwölbung der hyperämisierten Herde, bald eine starke Anschwellung, die eine derb elastische Spannung der Herde und öfters eine blasse weißliche Färbung derselben hervorruft, so daß sie einer urticariellen Quaddel vollkommen ähnlich werden. Ausnahmsweise werden auch kleine Bläschen beobachtet. Die Reaktion auf mechanische Reize besteht während der Entwicklungsperiode und auch lange Zeit während des Bestandes der Herde. Sie verliert sich erst in späteren Perioden des Ausschlags. Die Quaddeln entstehen binnen kürzester Zeit nach der mechanischen Einwirkung. Sie können 20-30 Minuten oder mehrere Stunden bestehen bleiben. Sie sind von Jucken, Brennen und Hitzegefühl begleitet. Die Häufigkeit und Intensität der Quaddelbildung nimmt mit der Zeit, manchmal erst nach Jahren ab, bis sie endlich ganz ausbleibt. Die Quaddel kann auch spontan ohne mechanische Rei-

zung entstehen. Wärme, Kälte und faradische Reizung können diesen Effekt auch hervorbringen. Einige Autoren (Behrend, Vidal, Raymond u. a.) geben an, daß die Haut ihrer Kranken auch gegen Kälteeinwirkung empfindlich ist, sich beim Auskleiden rötet und die Rötung längere Zeit behaltet. Auch Juckanfälle beim Auskleiden sind beobachtet worden. Die urticarielle Reaktion auf mechanische Reize ist nach Richard M. Caplan ein wichtigeres differentialdiagnostisches Zeichen als die Vermehrung der Mastzellen, deren Anzahl mitunter sehr gering sein kann. Eine Diagnose auf Grund des histologischen Bildes wäre in diesen Fällen nach Richard M. Caplan sehr zweifelhaft. Von der normalen Haut zwischen den Pigmentherden wird öfters angegeben, daß sie ebenfalls Sitz einer bald mäßigen, bald sehr stark akzentuierten Urticaria factitia ist. Sie kann aber auch vollständig fehlen. Man zählt heute die Urticaria pigmentosa auf Grund ihres Mastzellenreichtums allgemein zu den Mastocytosen. Degos schlägt die Klassifikation der Mastocytosen vor in : Mastzellen-Tumoren (Mastocytome); noduläre und papulöse, manchmal auch nicht pigmentäre Mastocytosen; bullöse Mastocytosen, diffuse cutane Mastocytosen und cutano-viscerale Mastocytosen. C. L. Meneghini und M. F. Hofmann rechnen die Urticaria pigmentosa zu den diffusen cutanen Mastocytosen. Beim Vergleich mit dem vorliegenden Krankheitsfall, ergibt sich, daß es sich zwar histologisch aber nicht klinisch um eine Urticaria pigmentosa handelt.

Die klinischen Symptome der Kälteurticaria wurden in der Literatur bis 1922 vielfach beschrieben. Duke (1924) sprach als erster von physikalischer Urticaria. Nach M. Fleck werden bevorzugt Jugendliche nach der Pubertät von der Kälteurticaria befallen. F. Marquardt hat 1933 wohl zuerst darauf hingewiesen, daß die Urticaria erst nach verschiedenen langer Latenzzeit nach der Kälteexposition zum Ausbruch kommt. Auf lokale Einwirkung von Kälte oder niedriger Temperatur, Wind und Nässe entstehen die Quaddeln in der Mehrzahl der Fälle nur an den der Kälte direkt ausgesetzt gewesenen Körperpartien. M. Fleck bezeichnet diese Art als Kontaktyp. Beim Reflextyp kommt es jedoch nach örtlich begrenzter Einwirkung von Kälte zu einer allgemeinen Urticaria. Hierbei können auch Allgemeinerscheinungen auftreten. An der Schleimhaut können dieselben Erscheinungen wie an der Haut auftreten. Nach Juhlin und Shelley ist die Kälteurticaria bei den meisten Patienten durch Eisstücke auslösbar, nur bei manchen ist hierzu die generelle Abkühlung des Körpers nötig. Nach ihren Erkenntnissen ist zur Entstehung der Kälteurticaria zuerst die Abkühlung und dann ein Wiederaufwärmen nötig. Sie soll nicht während des Einwirkens der Kälte auftreten. Es muß also auf die Kälteeinwirkung eine Temperaturerhöhung folgen.

Zum gleichen Ergebnis kamen bei der Untersuchung ihrer Fälle E. Orsos und Urbach et al.. Andere Autoren fanden, daß zwischen Kälteeinwirkung und Quaddelbildung eine gewisse Latenzzeit bestehen muß (F. Marquardt und Harold D. Levine). Wieder andere Autoren stellten das Auftreten von Quaddeln während der Kälteeinwirkung fest (G. Heidelmann, E.-G. Preuss und W. Kaiser; L. M. Pautrier und A. Ullmo; V. Danilović; Eric Jonson; W. W. Duke). Hopkins et al. fanden bei ihren 16 Fällen, daß bei 4 eine Wiedererwärmung notwendig war, während bei den anderen 12 kein Temperaturwechsel zur Entstehung der Urticariaquaddeln vorgenommen werden mußte. L. Illig hat die urticarielle Kalterreaktion sehr genau untersucht. Er bestimmte in seinen Versuchen für jeden Patienten gewisse fixe Werte, wie die optimale Reiztemperatur, die kürzeste Einwirkungsdauer, die höchste Reiztemperatur, die kürzeste Einwirkungsdauer, die höchste Reiztemperatur und die Juckreizschwelle. Als optimale Reiztemperatur bezeichnete er diejenige Reiztemperatur, die bei gleicher Einwirkungsdauer zur stärksten urticariellen Reaktion führte. Sie lag im Durchschnitt zwischen 0° und 5° C.. Bei tieferen Temperaturen nahm die Reaktion eher ab als zu. Die kürzeste Einwirkungsdauer war diejenige, die bei optimaler Reiztemperatur gerade zur Auslösung der Reaktion ausreichte. Als höchste Reiztemperatur bezeichnete er die Reiztemperatur, die innerhalb einer Einwirkungsdauer von 10 Minuten eben noch eine urticarielle Reaktion auslöste. Harris, Lewis und Vaughan fanden für die Kälteurticaria und Günther, Weidenfeld, Goldschneider und Hahn für die Urticaria factitia eine Hemmung der Entstehung des urticariellen Ödems durch Abkühlung oder Erwärmung der Haut. Während sich jedoch nach L. Illig nach beendeter Abkühlung das urticarielle Ödem in voller Stärke entwickelte, gleichgültig, wie lange die Abkühlung gedauert hatte, blieb eine Exsudation nach Erhitzung der Haut endgültig aus. Dabei war es gleichgültig, ob der urticariogene Reiz vor oder nach der Erhitzung appliziert wurde. Die wiederholte Auslösung der Urticaria innerhalb weniger Stunden soll nach Juhlin und Shelley nicht möglich sein. Die Kälteurticaria ist nach Ansicht der Autoren akut, lokal und vergeht nach einer Stunde. Die Patienten sind nur gegen Kälte empfindlich, während die Reaktion auf andere Reize normal ist und mechanischer Dermographismus fehlen soll. Die Autoren sagen, daß die Kälteurticaria eine augenblickliche Reaktion ist. Sie beschreiben nur wenige Fälle mit verspäteter Reaktion, bei denen sich die Antwort nicht in wenigen Stunden entwickelte. Das Histamin nimmt nach Juhlin und Shelley eine zentrale Stellung ein. Sie fanden direkt nach einem kalten Bad erhöhte Bluthistaminwerte und Magenhypersekretion. Der vorher normacide Magensaft war nach der Kälteexposition deutlich hyperacid. Duner et al. konnten keine Unterschiede der Blut-

histaminwerte an gekühlten Armen normaler und kalteempfindlicher Patienten feststellen. Beide Gruppen hatten erhöhte Werte. Trotzdem ließen sich bei den kalteempfindlichen Patienten systematische Effekte des Histamin-typs auslösen, wie Dyspnoe, Hypotension und Magensäureausscheidung. Juhlin und Shelley schlossen aus der Tatsache der Degranulation der Mastzellen in der Haut und der Basophilen im Blut während der Kälteexposition einerseits und des sich daran anschließenden Anstiegs der Bluthistaminwerte andererseits, daß die Degranulation mit der Freisetzung von Histamin in diesen Zellen zusammenhängt. Die beiden Autoren glauben, daß diese morphologische Umwandlung eine Erklärung dafür zu geben scheint, daß Kälteurticaria durch Histamin ausgelöst werden kann und Mastzellen und Basophile reich an Histamin sind. Als indirekten Beweis für die zentrale Stellung des Histamins werten sie den schon seit langem bekannten Sturz der Eosinophilen nach der Exposition, da die Eosinophilen die natürlichen Antihistaminzellen seien. Sie verstehen die Hauterscheinungen von Urticaria, Erythem und Pruritus als Abwehr gegen das Freiwerden der Histamingranula der Mastzellen der Haut. Gleichfalls verweisen sie auf die Basophile als Ursprungszelle des Histamins, die für die Allgemeinerscheinungen bis zum Histaminschock verantwortlich ist.

Beim Vergleich des vorliegenden Krankheitsfalles mit dem hier Gesagten ergibt sich, daß es sich klinisch tatsächlich um eine Kälteurticaria handelt. Den klinischen Symptomen widerspricht scheinbar der histologische Befund. Da jedoch in der Quaddel der Urticaria gelegentlich reichlich Mastzellen vorhanden sind, darf man diesen Fall also als Kälteurticaria bezeichnen. Der klinische Verlauf widerspricht der Urticaria pigmentosa. Es fehlen die makroskopisch sichtbaren, bleibenden Pigmentierungen. Wie bereits in der Einleitung gesagt wurde, ließ sich in der Literatur bis 1922 kein ähnlicher Fall finden, so daß damit die Einordnung in die Reihe der Urticaria pigmentosa hierin jedoch als Sonderfall gerechtfertigt scheint. Gottron hat allerdings darauf hingewiesen, daß bei der Urticaria pigmentosa längere Zeit vorausgehend eine Urticaria bestehen kann, die nicht zu verwechseln ist mit der auf Reibung entstehenden Urticaria im Bereich des Pigmentflecks. Im Bereich der als Vorläufer auftretenden Urticaria soll es dann zum Mastzelleninfiltrat kommen. Es besteht also die Möglichkeit, daß in dem vorliegenden Krankheitsfall die Kälteurticaria nur als Vorläufer auftritt und es dann nach einer gewissen Zeit zu einer voll ausgebildeten Urticaria pigmentosa kommt. Der jetzige histologische Befund könnte eventuell ein Übergangsstadium darstellen. Zur Untermuerung dieser Vermutung oder zum Gegenbeweis ist eine weitere klinische und histologische Überwachung des Krankheitsfalles notwendig.

Literaturverzeichnis

- Amann, R.: Zur Physiologie und Biochemie der Mastzellen.
Arch. für Dermat. 213 : 565-571. 1961
- Asboe-Hansen, G. : Urticaria pigmentosa haemorrhagica.
Acta dermat. - venereol. 30 : 159-162. 1950
- Asboe-Hansen, G.: The mast cell : Cortisone action on connective tissue.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 80 : 677-679. 1952
- Asboe-Hansen, G. and O. Wegelius : Serotonin and connective tissue.
Nature, London 178 : 262. 1956
- Benditt, E.P., L. Wong, M. Arase and E. Roeper : 5-Hydroxytryptamine in mast cells.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 90 : 303-304. 1955
- Biberstein, Hans : Urticaria.
Schlesische dermatolog. Gesellschaft Sitzung vom 3.7.1936
Ref. Zbl. Hautkrkh. 22 : 18. 1927
- Bloom, F. : Spontaneous solitary and multiple mast cell tumors in dogs.
Arch. Path. 33 : 661-676. 1942
- Braun-Falco, O.: Morphologische und pharmakologische Untersuchungen zur Frage der Histaminabgabe durch Mastzellen.
Arch. für Dermat. 199 : 197-211. 1955
- Brehm, G. : Zur Pathogenese der Kälteurticaria.
Dermat. Wochenschr. 136 : 1020-1022. 1957
- Caplan, Richard M. : The natural course of urticaria pigmentosa.
Arch. of Dermat. 87 : 146-157. 1963
- Castermans-Elias, S. : Urticaire bulleuse.
Arch. belg. Dermat. 13 : 75-77. 1957
- Craps, L.: Verhalten der cutanen Mastzellen unter physikalischen, chemischen, entzündlichen und allergischen Einflüssen.
Arch. für Dermat. 213 : 582-587. 1961
- Danilović, V. : L'urticaire par le froid.
Srpski Arch. celok. Lekarst. 49 : 891-903.
und franz. Zus.fass. 903. 1951
Ref. Zbl. Hautkrkh. 82 : 282. 1953
- Delbanco, E. und K. Haack : Fortschritte der Urticaria-Forschung und Therapie.
Fortschr. Ther. 6 : 687-691. 1930
- Duke, W.W. : Physical Allergy.
J A M A 84 : 736. 1925
- Ellis, J.M.: Urticaria pigmentosa. Report of a case with autopsy.
Arch. Path. 48 : 426-435. 1949

- Fleck, M. : Urticaria.
in Schönfeld, W. und H.A. Gottron : Dermatologie und
Venerologie. III : 265
- Fox, T.C.: Urticaria pigmentosa or xanthelasmoidea.
Med. -Chir. Tr. London 66 : 329-347. 1883
- Gans, O.: Urtica.
In Jadassohn : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankhei-
ten. IV/ 3 : 91
- Gans, O. : Die Exsudatzellen.
in Jadassohn : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankhei-
ten. IV / 3 : 133
- Gertler, W.: Urticaria pigmentosa.
in Schönfeld, W. und H.A. Gottron : Dermatologie und
Venerologie. III : 1319
- Gottron, H.A. : Reticulosen der Haut.
in Schönfeld, W. und H.A. Gottron : Dermatologie und
Venerologie. IV : 501
- Gusek, W. : Elektronenoptische Untersuchungen über die Ultrastruktur von
Mastzellen.
Arch. für Dermat. 213 : 573-581. 1961
- Heidelmann, G., E.-G. Preuss und W. Kaiser : Zur Pathogenese und Klinik
der Kälteurticaria.
Dtsch.med.Wochenschr. 1957 : 284 und 288-292
- Herzberg, J. J. : Die Störungen der Blutgerinnung und deren Bedeutung für
die Pathogenese der cutanen Mastocytose.
Arch. für Dermat. 208 : 659. 1958/59
- Hibbs, R. G., J. H. Phillips und G. E. Burek : Electron microscopy of human
mast cells.
J A M A 174 : 508-510. 1960
- Hopkins et al. : Urticaria provoked by heat or by psychic stimuli.
Arch. of Dermat. 38 : 679. 1938
- Illig, L. : Die urticarielle Kältereaktion als klinisches Modell für Untersu-
chungen zur Pathogenese und Therapie der Urticaria.
Arch. für Dermat. 195 : 549-578. 1953
- Illig, L. : Experimentell-therapeutische Untersuchungen bei Kälte-Urticaria.
Klin. Wochenschr. 1952 : 642-647
- Jonson, E.: Kälteurticaria.
Verh.d.schwed.Vereinig.f.inn.Med. 1931 : 59-62
Ref. Zbl. Hautkrkh. 39 : 561. 1932

- Jorpes, J.E. : Heparin in the treatment of thrombosis
Ed. 2, New York and London.
Oxford University Press, 1946, pp. 59-66
- Juhlin, L. and W.B. Shelley : Role of mast cell and basophil in cold urticaria
with associated systemic reactions.
J A M A 177 : 371-377, August 12, 1961
- Kogoj, Fr. : Urticaria simplex.
in Jadassohn : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
(Ergänzungswerk). II/1 : 476-478
- Levine, H.D. : Urticaria due to sensitivity to cold.
Arch. of internal medicine M 56 : 498. 1935
- Lindner, J. : Die Mastzelle.
Arch. für Dermat. 213 : 588-606. 1961
- Lindsay, H.C. : Urticaria. Review and comments.
Urol. a. cut review Bd. 31, Nr. 10 : 622-633. 1927
- Little, E.G. : A contribution to the study of urticaria pigmentosa.
Brit. J. Dermat. 17 : 355-373, 393-411, 427-447. 1905
18 : 16-38
- Marquardt, F. : Untersuchungen bei Kälteurticaria und Urticaria factitia.
Dermat. Wochenschr. 1933 I : 261-265
- Mautner, H. : Zur Entstehung der Urticariaquaddel.
Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 46 : 2284-2285. 1922
- Meiren, L. van der et G. Achten : Etude clinique et histologique de l'urticaire
bulleuse.
Ann. de Dermat. 82 : 267-276. 1955
- Meneghini, C.L. und M.F. Hofmann : Urticaria pigmentosa.
Klinische und pathogenetische Beobachtungen bei 14 Fällen.
Arch. für Dermat. 213 : 624-638. 1961
- Mulligan, R.M. : Neoplasms of the dog.
Baltimore, Williams and Wilkins Company. 1949
- Nickel, W.R. : Urticaria pigmentosa. Mastocytosis : a consideration of
various manifestations.
Arch. of Dermat. 76 : 476-498. 1957
- Niebauer, G. : Der gegenwärtige Stand der Mastzellenforschung.
Klin. Wochenschr. 38 : 673-679. 1960
- Niebauer, G. : Die Bedeutung der Mastzellen innerhalb des neurovegetativen
Systems.
Arch. für Dermat. 213 : 556-564. 1961
- Nödl, F. : Urticaria pigmentosa.
Arch. für Dermat. 211 : 482. 1958

- Orsos, E. : Kälteurticaria.
 Ungarische dermatolog. Gesellschaft
 Sitzung vom 9.10.1936
 Ref. Zbl. Hautkrkh. 55 : 610. 1937
- Paff, G.H., F. Bloom and C. Reilly : The morphology and behavior of
 neoplastic mast cells cultivated in vitro.
 J. Exper. Med. 86 : 117-123. 1947
- Pautrier, L.-M. et A. Ullmo : Urticaire a frigore.
 Bull. Soc. franc. Dermat. 38 Nr. 3 : 329-330. 1931
- Pinkus, F. : Allg. Pathologie der Zirkulationsstörungen der Haut.
 in Mracek : Handbuch für Hautkrankheiten. I : 340-341
- Rajka, E. : Über Urticaria factitia.
 Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 25 : 1132-1136. 1926
- Remy, D. : Die Physiologie der Mastzelle.
 Arch. für Dermat. 213 : 545-556. 1961
- Riley, J.F. and G.B. West : Histamine in tissue mast cells.
 J. Physiol. 117 : 728-738. 1952
- Riley, J.F. and G.B. West : The presence of histamine in tissue mast cells.
 J. Physiol. 120 : 528-537. 1953
- Riley, J.F. : The effects of histamine liberators on the mast cell of the rat.
 J. Path. and Bact. 65 : 471-479. 1953
- Riley, J.F. : The riddle of the mast cell : A tribute to Paul Ehrlich.
 Lancet 1 : 841-844. 1954
- Riley, J.F. : Heparin, Histamine and Mast Cells.
 Blood 9 : 1123-1126. 1954
- Riley, J.F. : Pharmacology and functions of the mast cells.
 Pharmacol. Rev. 7 : 267-277. 1955
- Rothman, St. : Urticarielle Reaktionen auf physikalische Reize.
 Hautarzt 10 : 4. 1959
- Sagher, F. : Mast cell disorders : The changing aspect of urticaria pigmentosa from a pure cutaneous to a systemic disease.
 Excerpta Med. XIII, 10 : 311-313. 1956
- Sagher, F. and S. Schoor : Bone lesions in urticaria pigmentosa.
 J. Invest. Dermat. 26 : 431-434. 1956
- Schönfeld, W. : Allg. klin. Dermatologie.
 in Schönfeld, W. und H. A. Gottron : Dermatologie und Venerologie. I : 769
- Spier, H.W. : Allergie der Haut.
 in Schönfeld, W. und H. A. Gottron : Dermatologie und Venerologie. I : 641

- Török, L., E. Lehner und D. Kenedy : Untersuchungen über die Pathogenese und patholog. Anatomie der Urticaria.
Arch. für Dermat. Bd. 139, H. 1 : 141-153. 1922
- Török, L. und E. Rajka : Beitrag zur Pathogenese der Hyperämie und des Ödems bei der Urticaria und der akuten Entzündung der Haut.
Arch. für Dermat. Bd. 147, H. 3 : 559-580. 1924
- Török, L. : Urticaria.
in Jadassohn : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. VI / 2 : 145
- Török, L. : Urticaria pigmentosa.
in Jadassohn : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. VI / 2 : 216
- Unna, P.G. : Die Histopathologie der Hautkrankheiten.
Verlag Hirschwald, Berlin 1894
- Urbach et al. : Cold Allergy and cold Pathergy.
Arch. of Dermat. 43 : 366. 1941
- Urbach, F., M.B. Warren and C. Jacobson : Studies on urticaria pigmentosa : I. Release of a heparinoid material into the circulation following direct stimulation of urticaria pigmentosa lesions.
J. Invest. Dermat. 25 : 211-214. 1955
- Winer, L.H. : Bullous urticaria.
Arch. of Dermat. 76 : 471-475. 1957
- Witherspoon, F., C.B. White and J.M. Bazemore : Familial urticaria due to cold.
Arch. of Dermat. 58 : 52-55. 1948
- Wolff, A. : Urticaria factitia.
in Mracek : Handbuch für Hautkrankheiten. I : 588
- Wolff, A. : Urticaria symptomtica.
in Mracek : Handbuch für Hautkrankheiten. I : 591
- Zdenko, St. : The mast cells.
in Jadassohn : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. (Ergänzungswerk) I / 3 : 663

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Differentialdiagnose zwischen Urticaria und Urticaria pigmentosa" in der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Professor Dr. G.K. Steigleder ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, in Juni 1963

Günter Lang

L e b e n s l a u f

Am 6. März 1937 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Fritz Lang und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Kreuzmann, in Frankfurt am Main geboren. Im Herbst 1943 wurde ich in Mühlheim am Main in die Volksschule eingeschult. Vom Herbst 1947 bis März 1957 besuchte ich die Rudolf Koch-Schule in Offenbach, an der ich die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1957 begann ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main das Studium der Zahnmedizin. Nach bestandenem Physicum am 31. Oktober 1959 beendete ich es am 30. Juli 1962 durch das Staatsexamen vor dem Prüfungsausschuß in Frankfurt am Main.

Frankfurt am Main, im Juni 1963

Günter Lang

Meine akademischen Lehrer waren :

Artelt, Czerny, Dänzer, Felix, Frey, Frick, Giersberg, Greeff, Halbsguth, Hauser, Jürgens, Kahlau, Kleinschmidt, Kreter, Koller, Kuck, Landes, Luff, Martin, Müser, Ortmann, v. Reckow, Ried, Rossberg, Royen, Sandritter, Starck, Thielemann, Weber, Westermann, Wezler, Wieland und Zimmermann.

